

DOI <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2021.5.4>

УДК 621.317.445

## ПРАКТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СВЕРХЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МАГНИТОМЕТРОВ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Ю. В. Масленников<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им.  
Н.В.Пушкова РАН, 108840, Москва, Троицк, Калужское шоссе, 4

<sup>2</sup> Институт радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова РАН,  
125009, Москва, ул. Моховая, 11-7

<sup>3</sup> ООО «НПО КРИОТОН», 108840, Москва, Троицк, ул. Лесная, 4Б

Статья поступила в редакцию 12 мая 2021 г.

**Аннотация.** Исследования и разработки по использованию магнитометров и магнитных методов измерений в медицине ведутся уже более 50 лет. Основная сложность исследования магнитных сигналов, генерируемых живыми организмами, состоит в том, что их амплитуды очень малы. Так, амплитуда R-пика магнитокардиограммы, регистрируемой бесконтактно над грудной клеткой человека, составляет всего около 50-100 пикоТесла, что примерно в миллион раз меньше величины магнитного поля Земли. Многолетняя практика показала, что для регистрации генерируемых в организме человека биомагнитных сигналов с необходимым отношением «сигнал-шум», магнитометры должны обладать уровнями собственной чувствительности порядка нескольких фемтоТесла в единичной полосе частот. На сегодняшний день подобные значения могут обеспечить лишь магнитометры на основе СКВИДов (СКВИД – сверхпроводниковый квантовый интерференционный датчик) и квантовые магнитометры с оптической накачкой (КМОН).

Настоящая статья не является детальным обзором медицинских приборов на основе СКВИД-датчиков и КМОН, и не содержит подробного описания физических принципов, на которых основано их функционирование. Об этом читатели могут прочитать в источниках, ссылки на которые приведены в тексте. В обзоре обозначены значимые с точки зрения автора направления

использования подобной магнитометрической аппаратуры и методов магнитных измерений в клинической практике, приведены примеры уже существующих технических решений, применяемых в биомедицинских исследованиях, и отмечены возможные пути их дальнейшего развития.

**Ключевые слова:** биомagnetизм, биомедицина, биомедицинские исследования, ПТ-СКВИД, магнитометры на основе сквидов, квантовые магнитометры с оптической накачкой, магнитные наномаркеры, магнитные наночастицы.

**Abstract.** There are a large number of sensors for measuring the magnetic field of biological objects. They are characterized by the type of the measured physical parameter (magnetic field strength, magnetic flux, etc.), the level of intrinsic sensitivity, and the frequency range of the recorded signals. The long-term practice of studying biomagnetic signals shows that only SQUID-based magnetometers and optically pumped magnetometers have sensitivity levels sufficient for recording biomagnetic signals with the required signal-to-noise ratio. This chapter reflects the main directions of using such magnetometers and methods of magnetic measurements in biomedical research, gives examples of existing technical solutions, and shows possible ways of their further development.

**Key-words:** biomagnetism, biomedicine, biomedical investigations, dc-SQUID, dc-SQUID-based magnetometers, quantum optically pumped magnetometers, magnetic nanomarkers, magnetic nanoparticles.

## **Введение**

Электромагнитные процессы, протекающие в различных органах биологических объектов, играют определяющую роль в обеспечении их жизнедеятельности. Изучение закономерностей электрических событий в организме человека позволяет формировать оценки электрофизиологического состояния различных систем организма - сердца, мозга, мышц, и широко используется в современной медицине.

Инструменты для измерения и анализа биоэлектрических полей, а именно, разностей электрических потенциалов на поверхности тела человека, были разработаны, созданы и апробированы более ста лет назад. В настоящее время такие методы, как электрокардиография (ЭКГ) и электроэнцефалография (ЭЭГ), широко используются в клинической практике для функциональной диагностики электрофизиологического состояния сердца и мозга человека [1, 2]. Характерные значения разностей электрических потенциалов на поверхности тела человека, генерируемых электрической активностью его сердца и мозга, находятся в диапазоне от нескольких десятков миллиВольт до единиц микроВольт.

Согласно уравнениям Максвелла, переменные электрические и магнитные поля, создаваемые в том числе и физиологическими источниками в живых организмах, связаны между собой во времени и взаимно перпендикулярны в пространстве. Если существуют переменные биоэлектрические поля, то существуют и биомагнитные поля, и наоборот. Биоэлектрические и биомагнитные поля содержат взаимодополняющую информацию об исследуемых источниках и могут измеряться совместно или независимо. Область научных исследований, включающая в ряд своих задач измерения и анализ собственных магнитных полей живых организмов, именуется «Биоэлектромагнетизм» или кратко «Биомагнетизм» [3, 4].

Первые измерения биомагнитных полей, генерируемых различными органами человека, были продемонстрированы в шестидесятых-семидесятых годах прошлого столетия. Однако реальное развитие биомагнитные методы исследования получили только после появления сверхпроводниковых квантовых интерференционных датчиков – СКВИДов (Рис. 1) [5, 6]. Измерения магнитной составляющей имеют ряд очевидных достоинств, поскольку проводятся бесконтактно и неинвазивно, и позволяют исключить проблемы, связанные с использованием электродов, такие, как плохой электрический контакт, влияние многослойной структуры тканей человеческого тела с различной проводимостью и др.

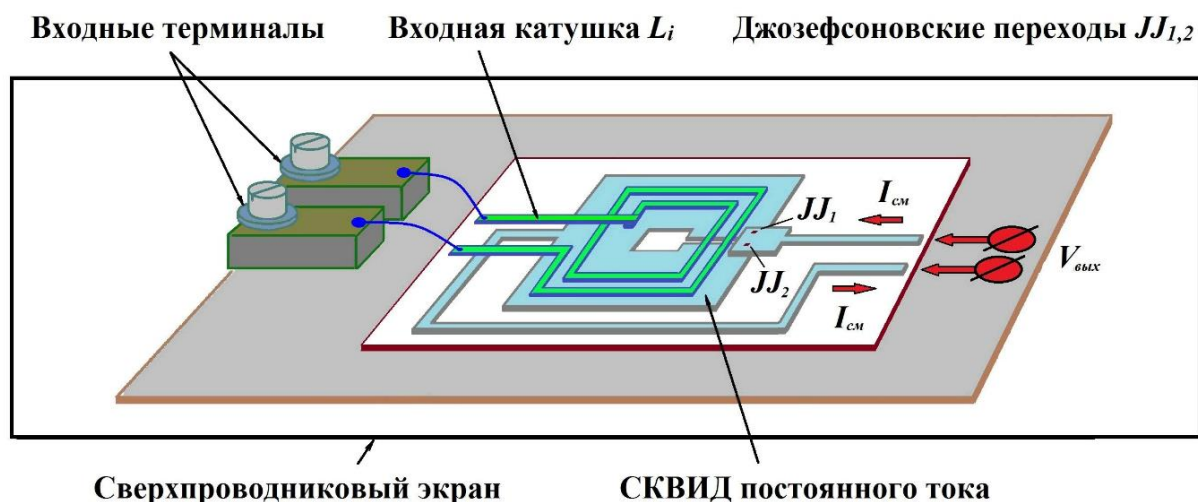


Рис. 1. Схема датчика на основе СКВИДа постоянного тока (ПТ-СКВИДа).

Предметом биомагнитных исследований является регистрация, анализ и интерпретация магнитных сигналов, которые генерируются живыми организмами в процессе жизнедеятельности или благодаря присутствию в них магнитных включений. Биомагнитные поля могут быть созданы физиологическими электрическими токами, которые протекают в клетках живых тканей организма, или индуцированы с помощью внешнего статического, импульсного или переменного электромагнитного поля, в частности, для проведения широко используемой в клиниках магнитно-резонансной томографии (МРТ), или определения местоположения введенных в тело биообъекта магнитных наномаркеров [7-9]. Для исследования биомагнитных сигналов существует целый спектр различных датчиков [10], конкретный выбор которых зависит от специфики решаемой прикладной задачи.

Известно, что амплитуды собственных магнитных полей, генерируемых в различных органах человека и измеренных вне его тела, находятся в диапазоне от нескольких фемтоТесла (вызванные ответы мозга на внешнюю стимуляцию) до нескольких десятков пикоТесла (R-пик магнитокардиосигнала). Для регистрации столь слабых сигналов необходимо использовать магнитометрические системы, уровень собственных шумов (чувствительность) которых был бы по крайней мере на порядок ниже минимального из

приведенных значений, т.е. составлял величину порядка 1 фемтоТесла в единичной полосе частот. На сегодняшний день подобными характеристиками обладают лишь упомянутые выше сверхпроводниковые магнитометры на основе СКВИДов [6] и квантовые магнитометры с оптической накачкой [11].

Биомагнитные сигналы находятся в широком диапазоне частот, начиная от близких к нулю (квазистатические сигналы) до радиочастот (в случае ЯМР-сигналов, возникающих в тканях тела при приложении сильных полей подмагничивания). Магнитометрические СКВИД-системы и КМОН применяются главным образом при исследованиях биомагнитных сигналов в низкочастотном диапазоне – от квазистатических до нескольких килоГерц.

Оба типа магнитометров имеют ряд специфических особенностей как с точки зрения их функционирования, так и перспектив внедрения в медицинскую практику. К настоящему времени на основе СКВИД-магнитометров уже создан и испытан в клинических условиях целый ряд диагностических комплексов для магнитоэнцефалографии, магнитокардиографии, исследования печени, показана их высокая эффективность. Основным недостатком существующих СКВИД-систем является необходимость использования жидкого гелия для обеспечения работоспособности СКВИД-датчиков. Лучшие современные СКВИД-магнитометры на основе высокотемпературных сверхпроводников (ВТСП), работающие при температуре кипения жидкого азота (77 К), также приблизились по уровню чувствительности к значениям порядка  $5 \text{ фТл/Гц}^{1/2}$ , и могут быть использованы в биомагнитных системах (Рис. 2б) [12].

Поэтому наиболее перспективными направлениями практического развития СКВИД-магнитометров для биомедицинских применений представляется переход к использованию ВТСП-СКВИДов [13], портативных магнитометрических комплексов на базе систем охлаждения замкнутого цикла и криокулеров.

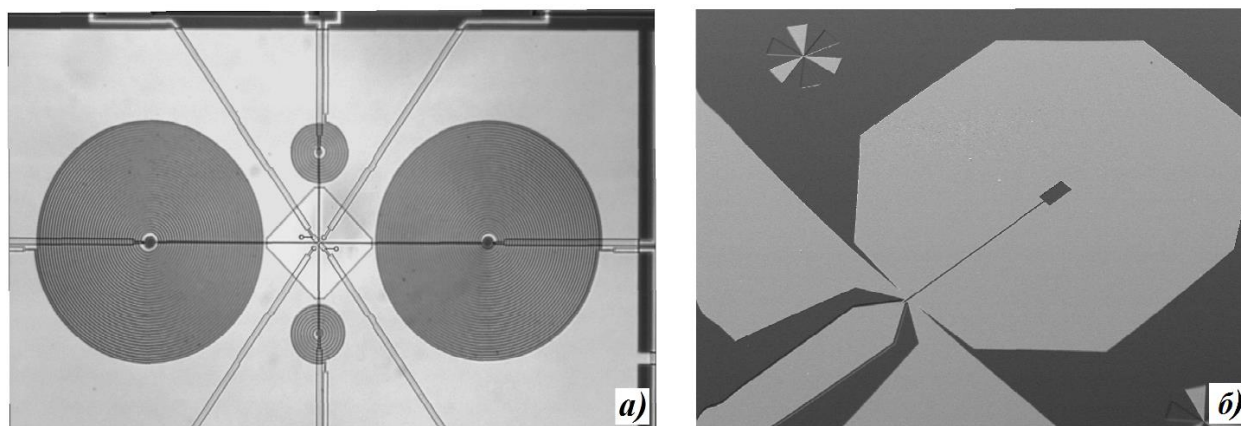


Рис. 2. Микрофотографии низкотемпературного (а) и высокотемпературного (б) ПТ-СКВИДов.

Квантовые магнитометры с оптической накачкой не требуют для своей работы использования криогенных температур, что является их достоинством. Среди известных КМОН наилучшей чувствительностью обладают магнитометры, работающие в режиме без релаксации спинового обмена (spin-exchange relaxation-free – SERF) - механизма, который обычно искажает ориентацию атомных спинов [14, 15]. Биомедицинские системы на основе подобных КМОН находятся в стадии разработок уже около 20 лет. Основной технической проблемой является то обстоятельство, что режим без релаксации спинового обмена в квантовых магнитометрах с оптической накачкой реализуется только вблизи нулевых значений окружающего магнитного поля. Поэтому для их работы приходится использовать магнитно-экранированные комнаты с высокой степенью экранировки от внешних электромагнитных помех и малыми значениями остаточного магнитного поля внутри экранированного объема.

Поскольку величины собственных магнитных полей человека на несколько порядков ниже уровня электромагнитного фона окружающего пространства, перспективы практического использования биомагнитных методов исследования в медицине зависят прежде всего от техники подавления внешних электромагнитных помех и шумов, и возможностей обработки и интерпретации измеряемых сигналов в реальном времени.

Биомагнитные методы и соответствующая аппаратура могут применяться в электрофизиологических исследованиях работы различных органов человека, функциональной и анатомической диагностики их состояния с возможностью визуализации и предоперационной локализации электрических источников, обуславливающих различные патологии. Важными направлениями биомедицинских применений также являются индивидуальный подбор и неинвазивный мониторинг фармакологической терапии, иммуноанализ и другие.

С точки зрения возможных практических применений в медицине наибольшую социальную значимость имеет развитие методов биомагнитных измерений и магнитометрической аппаратуры для ранней диагностики и эффективной терапии сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поскольку в большинстве стран мира на их долю приходится около 70 % всех смертных случаев. В этой связи перспективными и многообещающим представляется результаты исследований по использованию СКВИД-магнитометров и квантовых магнитометров с оптической накачкой в магнитокардиографии для функциональной диагностики сердца человека, и системах контроля транспорта лекарств на магнитных наночастицах для диагностики и терапии онкологических заболеваний. Важным направлением также представляется разработка и создание магнитометрических систем для магнитоэнцефалографии и магнитно-резонансной томографии, проводимой в слабых магнитных полях (МРТ СМП).

### **1. Магнитоэнцефалография**

Исторически так сложилось, что в настоящее время сверхчувствительные биомагнитометры применяются в клиниках главным образом для функциональных исследований мозга человека (магнитоэнцефалография) и измерений магнитной восприимчивости печени [3, 4]. Магнитоэнцефалография (МЭГ) представляет собой комплекс методов и аппаратуры для регистрации и анализа магнитных полей, генерируемых нейроактивностью головного мозга. Магнитоэнцефалография уже достаточно широко распространена в

нейрологических и психологических научных исследованиях, как инструмент функциональной визуализации, дополняющий или замещающий электроэнцефалографию (ЭЭГ). В большинстве МЭГ-систем используются массивы датчиков, покрывающих всю область коры головного мозга и локально измеряющих радиальную компоненту генерируемого им магнитного поля. Источники радиально направленных магнитных полей сосредоточены преимущественно в бороздах коры головного мозга и его глубинных отделах. Исследование таких электрических источников имеет значительный научный и практический интерес, поскольку нет других инструментов для регистрации и анализа генерируемых ими электромагнитных сигналов. Электроэнцефалография (ЭЭГ) позволяет регистрировать и изучать лишь распределения электрических потенциалов от источников, локализованных главным образом вблизи внешней поверхности коры головного мозга.

Использование МЭГ также имеет место и в клинической практике, где метод используется при предоперационном функциональном картировании, в частности, для локализации эпилептических фокусов. Результаты такого картирования и локализации, как правило, совмещают с анатомическими изображениями, получаемыми с помощью магнитно-резонансной томографии. В США, Японии и ряде стран Евросоюза предоперационное использование МЭГ на основе СКВИД-систем сертифицировано государственными органами и оплачивается страховыми компаниями. В исследовательской практике с помощью СКВИД-систем и КМОН измеряют ответы мозга, специально вызванные различными внешними соматосенсорными стимулами (звуковыми, визуальными, тактильными и т.д.). Достаточно медленное внедрение МЭГ в повседневную клиническую практику обусловлено главным образом высокой стоимостью МЭГ-систем, и наличием специальных технических требований к помещениям для магнитно-экранированных комнат.

Магнитометрические системы для исследования мозга человека представляют собой комплексы достаточно сложных инструментальных средств. Они включают в свой состав необходимое количество датчиков



магнитного поля, электронику управления магнитометрической системой и системой сбора данных измерений, аппаратуру и программное обеспечение для подавления внешних электромагнитных шумов и помех, программное обеспечение для сбора, обработки и интерпретации данных магнитных измерений, и многочисленные принадлежности. К таким принадлежностям относятся в первую очередь модуль крепления биомагнитометра (стойка или специальный шлем), позволяющий изменять пространственное положение детекторов магнитного поля относительно головы исследуемого субъекта, подвижная кровать или кресло, маркеры позиционирования пациента, и различные (в зависимости от области применения) системы стимуляторов. МЭГ-системы на основе СКВИДов также включают в свой состав криогенную систему для создания требуемой рабочей температуры для СКВИД-датчиков и приемных трансформаторов магнитного потока.

Современные коммерчески доступные МЭГ-системы базируются на применении СКВИДов гелиевого уровня охлаждения. В большинстве случаев они используют массивы СКВИД-датчиков, которые покрывают всю область коры головного мозга и размещаются в криостате со шлемовидной формой дна, соответствующей форме головы человека. Количество СКВИД-датчиков в МЭГ-системах может достигать нескольких сотен [16, 17]. В МЭГ-системах традиционно применяется комбинация активного экранирования с помощью магнитно-экранированных комнат (МЭК) и использования градиентометрических конструкций приемных трансформаторов магнитного потока, а также специального программного обеспечения для подавления внешних шумов и помех. В итоге эти меры обеспечивают уровни чувствительности МЭГ-систем порядка  $3 \text{ фТл/Гц}^{1/2}$ , необходимые и достаточные для регистрации магнитных сигналов мозга с требуемым отношением «сигнал-шум». Как правило, в состав подобных комплексов дополнительно включают многоканальные электроэнцефалографические системы и используют их для параллельной с МЭГ записи ЭЭГ. При этом пациент во время проведения обследования размещается на кушетке в

положении «сидя» или «лежа».

В качестве детекторов генерируемого в мозге магнитного поля существующие коммерческие МЭГ-системы обычно используют планарные (система «*TRIUX<sup>TM</sup> neo*» фирмы MEGIN Oy, Финляндия) [18] или аксиальные (система «*MEG 275*» фирмы CTF MEG International Services LP, Канада) [19], градиентометры первого порядка. Указанные выше МЭГ-системы являются системами замкнуто цикла, т.е. включают в свой состав компактный ожижитель гелия, что исключает его потерю при эксплуатации установок в клинических условиях. Сходные конструкции детекторов магнитного поля имеют МЭГ-системы с «заливными» криостатами компаний Yokogawa Electric Corporation, (Япония), Tristan Technologies, Inc. (США)

Коммерческая МЭГ-система «*TRIUX<sup>TM</sup> neo*» фирмы MEGIN Oy является продуктом четвертого поколения технологии магнитоэнцефалографии компании с использованием планарных тонкопленочных градиентометров первого порядка в качестве детекторов магнитного поля. Каждый детектор представляет собой чип размерами  $(28 \times 28)$  мм<sup>2</sup>, на котором размещаются два планарных СКВИД-градиентометра первого порядка и один СКВИД-магнитометр. Использование тонкопленочной технологии изготовления детекторов существенно увеличивает степень балансировки градиентометров, что чрезвычайно важно для эффективного подавления сигналов от источников внешних помех и шумов. Массив подобных детекторов размещается на криогенном зонде и покрывает всю область головного мозга. Более подробно с техническими подробностями используемой в MEGIN Oy технологии можно ознакомиться, например, в техническом описании МЭГ-системы *Elekta Neuromag* предыдущего поколения [20].

Значительный интерес представляет собой МЭГ-система, недавно разработанная в Корейском исследовательском институте стандартов и науки - Korea Research Institute of Standards and Science (KRISS). В системе использован горизонтальный криостат, на торцах которого смонтированы магнитометрические модули шлемовидного типа для обследования взрослых

пациентов и детей с числом детекторов магнитного поля до 250 и 200 соответственно. Система оснащена компактным ожижителем, что позволяет сохранять и использовать гелий в течение длительного времени без дозаправки. На рынок система была представлена компанией CompuMedics (Австралия) и получила название *CompuMedics Neuroscan Orion LifeSpan MEG* [21].

В настоящее время по всему миру уже используются или устанавливаются около 200 МЭГ-систем на основе СКВИДов. Такие МЭГ-системы, как «*TRIUX<sup>TM</sup> neo*», «*MEG 275*», *Orion LifeSpan MEG*, относятся к новому поколению аппаратуры для магнитоэнцефалографии, поскольку оснащены компактными и относительно недорогими ожижителями гелия, т.е. являются системами замкнутого цикла. Таким образом исключается потеря гелия во время работы МЭГ-систем, что существенно снижает затраты на их эксплуатацию.

С момента создания фирмой QuSpin. Inc. коммерческих квантовых магнитометров с оптической накачкой, работающих в режиме без релаксации спинового обмена [22], открылись возможности разработки и создания практических МЭГ-систем на их основе. Значительный интерес представляет собой цикл работ, выполненный исследователями из University of Birmingham, и University College London, UK совместно с компанией QuSpin. Inc. [21-23]. В 2017 году исследователи провели сравнительные исследования спонтанной и вызванной активности мозга с использованием 275-канальной МЭГ-системы на основе СКВИДов и одноканального КМОН [23]. КМОН имел уровень шума, сравнимый с каналами СКВИД-системы (10 фТл/ $\sqrt{\text{Гц}}$  выше 1 Гц), полосу пропускания более 100 Гц, рабочий динамический диапазон  $\pm 5$  нТл, геометрический размер измерительной головки (14×21×80) мм<sup>3</sup>. Головка датчика КМОН была автономной и содержала все необходимые оптические компоненты, включая полупроводниковый лазер для оптической накачки, оптику для формирования лазерного луча, стеклянную ячейку размерами (3×3×3) мм<sup>3</sup> с парами <sup>87</sup>Rb и кремниевые фотодиоды. Для достижения оптимальной плотности пара <sup>87</sup>Rb ячейка нагревалась примерно до 150 °С.

В работе была решена проблема размещения головки КМОН у поверхности головы субъекта. Для этого с помощью МРТ было получено изображение головы, чтобы сформировать трехмерную сетку внешней поверхности черепа и лица. На основе этой сетки с помощью 3-Д печати изготовили пластиковый шлем для головы конкретного субъекта, на котором разместили массив прорезей для закрепления тринадцати КМОН, радиально ориентированных над правой соматосенсорной корой головного мозга субъекта. С помощью изображения МРТ были определены точное расположение и ориентация прорезей для датчиков КМОН относительно анатомии мозга. Для измерения пространственного изменения магнитного поля мозга одиночный датчик КМОН последовательно размещался в каждой из прорезей, и производилась запись МЭГ-сигнала. При этом ячейка с парами  $^{87}\text{Rb}$  находилась на расстоянии около 6,5 мм от поверхности головы.

В эксперименте использовалась стимуляция медианного нерва посредством подачи серии импульсов тока длительностью 500 мкс на два золотых электрода, размещенных на запястье субъекта. Данные МЭГ регистрировались в течение 0,5 секунд до начала стимула и 2 секунд после стимуляции. Полное время одной записи составляло четыре минуты. Для полной записи МЭГ с использованием одного КМОН эксперимент с медианным нервом проводился 13 раз. При каждом повторении эксперимента головку датчика КМОН помещали в другую прорезь шлема. Таким образом была смоделирована многоканальная запись МЭГ. Аналогичные измерения были выполнены с использованием 275-канальной СКВИД-системы *CTF MEG*. Система *CTF* имеет шлемовидную форму внутреннего и наружного дна криостата, 275 аксиальных градиентометров первого порядка с базовой линией 5 см для регистрации МЭГ, равномерно распределенных по поверхности дна внутренней колбы и покрывающих всю поверхность головы субъекта.

Сравнение результатов измерений с использованием КМОН и СКВИД-системы показало схожее качество регистрируемых МЭГ-сигналов, сравнимые значения отношения «сигнал-шум» и точность локализации источников

сигнала в мозге, что открывает возможности создания МЭГ-систем без использования криогенного оборудования.

На следующем этапе эксперимента [24] в прорезях пластикового шлема были смонтированы все тринадцать датчиков КМОН. Дополнительно были установлены четыре референтных КМОН, ориентированные таким образом, чтобы можно было измерить три ортогональных компоненты магнитного поля ( $B_x$ ,  $B_y$  и  $B_z$ ) и два градиента поля ( $dB_x/dz$  и  $dB_z/dz$ ) вблизи головы. Для обнуления компонент магнитного поля  $B_x$ ,  $B_y$  и  $B_z$  и градиентов  $dB_x/dz$  и  $dB_z/dz$  в магнитно-экранированной комнате установили пять различных бипланарных катушек, которые позволяли создать близкое к нулю магнитное поле в объеме  $(40 \times 40 \times 40)$  см<sup>3</sup>. В работе системы катушек использовались сигналы референтных каналов КМОН. Экспериментально было продемонстрировано, что пространственное разрешение МЭГ-системы с КМОН оказалось выше, чем у СКВИД-системы. Также шлем с КМОН позволял проводить измерения МЭГ, когда голова пациента движется, что существенно расширяет круг возможных экспериментов по исследованиям электрической активности мозга.

В работе [25] авторы обобщили результаты проведенных теоретических и экспериментальных исследований, оценили достоинства и недостатки МЭГ-систем на базе КМОН, и сформулировали ряд технических и математических проблем, которые необходимо решить, чтобы подобные системы стали практическим инструментом в биомагнитных исследованиях мозга.

## 2. Магнитокардиография

При возбуждении миокарда в теле человека и окружающем его пространстве появляется электромагнитное поле. Анализ электрической составляющей этого поля является предметом исследования в электрокардиографии (ЭКГ) и активно используется в кардиодиагностике уже около ста лет. Магнитокардиография (МКГ) представляет собой медицинское исследование, которое позволяет диагностировать нарушения в работе сердца с помощью анализа магнитной составляющей электромагнитной активности миокарда. Кривая изменения напряженности магнитного поля,

соответствующая кардиоциклу, называется магнитокардиограммой, имеет форму, подобную ЭКГ, и характеризуется одинаковым набором названий зубцов и интервалов, что и электрокардиограмма.

В исследованиях электрофизиологии сердца установлено, что причина практически любой его патологии связана с механизмами изменения плотности тока ионов через мембрану клеток миокарда. Изменение этой плотности по отношению к «норме» – это и есть первые функциональные нарушения, которые в конечном итоге приводят к патологии.

Перспективность использования магнитокардиографии в клинической кардиодиагностике обусловлена такими обстоятельствами, как «прозрачность» тканей тела человека для магнитного поля и чувствительность МКГ к тангенциальным токам в миокарде. В электрокардиографии регистрируют и анализируют разности потенциалов на поверхности тела обследуемого субъекта, создаваемые, главным образом, радиально направленными токами. К тангенциальным токам в миокарде ЭКГ малочувствительна. Также данные ЭКГ не содержат информации о форме элементов тока источников поля, потенциалы которого регистрируют на поверхности тела пациента. В свою очередь магнитометрические данные содержат информацию о пространственной конфигурации ионных токов в миокарде, что позволяет определить ряд новых диагностически значимых МКГ-параметров, дополнительных по отношению к параметрам ЭКГ. Поэтому совместное использование ЭКГ и МКГ позволит получать более полную информацию об электрофизиологическом состоянии сердца и поднять на новый уровень качество электрокардиодиагностики.

Магнитокардиография пока не принята медицинским сообществом в качестве рутинного метода для использования в клинической практике, поскольку не существует единого стандарта в медицинской интерпретации результатов МКГ-обследований, и нет общепринятых наборов МКГ-параметров для формирования диагностического заключения. Также нет единого стандарта и для оборудования, используемого в магнитокардиографических исследованиях, что существенно затрудняет сопоставление результатов МКГ-

обследований, полученных на различных установках.

Тем не менее клиническое использование магнитокардиографии уже разрешено в таких странах, как США, Германия, Российская Федерация, Украина, Япония. Активно ведутся медицинские исследования и работы по сертификации магнитокардиографии в Китае, Южной Корее и Индии. В этих странах развитие магнитокардиографии имеет существенную финансовую поддержку со стороны государства в форме целевых программ и грантов на научные исследования и разработки в данной области.

С точки зрения широкого применения в кардиодиагностике наиболее перспективными представляются МКГ-системы, работающие в условиях обычных клиник без дополнительной магнитной экранировки. В 2000-2005 годах экспериментальные образцы подобных магнитокардиографических систем на основе низкотемпературных СКВИДов были разработаны и созданы в США («СМI-2409», CardioMag Imaging Inc.), Германии («MCG-7», SQUID AG) и России («MAG-SCAN-09», CRYOTON Co. Ltd.). Они успешно прошли технические и клинические испытания, были разрешены к использованию в клинической практике.

Перечисленные выше МКГ-системы имели сходную конфигурацию, включали в свой состав от четырех («MCG-7») до девяти («СМI-2409», «MAG-SCAN-09») каналов регистрации МКГ. МКГ-системы «СМI-2409» и «MAG-SCAN-09» (Рис.3 а,б) имели также три референтных магнитометрических СКВИД-канала, которые использовались для подавления внешних электромагнитных помех.

Каждый канал регистрации МКГ содержал приемный трансформатор магнитного потока в форме аксиального градиентометра второго порядка ( $\partial^2 B_z / \partial z^2$ ) с диаметрами приемных витков 18-22 мм и размером базы 50-60 мм, изготовленный из сверхпроводящего провода Nb или NbTi на цилиндрическом керамическом или графитовом основании (Рис.4). Трансформатор магнитного потока подключался к терминалам входной катушки тонкопленочного СКВИДа постоянного тока, помещенного в сверхпроводниковый экран. Референтные

СКВИД-каналы были выполнены в виде векторного XYZ-магнитометра, состоящего из трех отдельных СКВИДов постоянного тока, расположенных на соответствующих гранях куба с размером ребра, равным 10-12 мм.

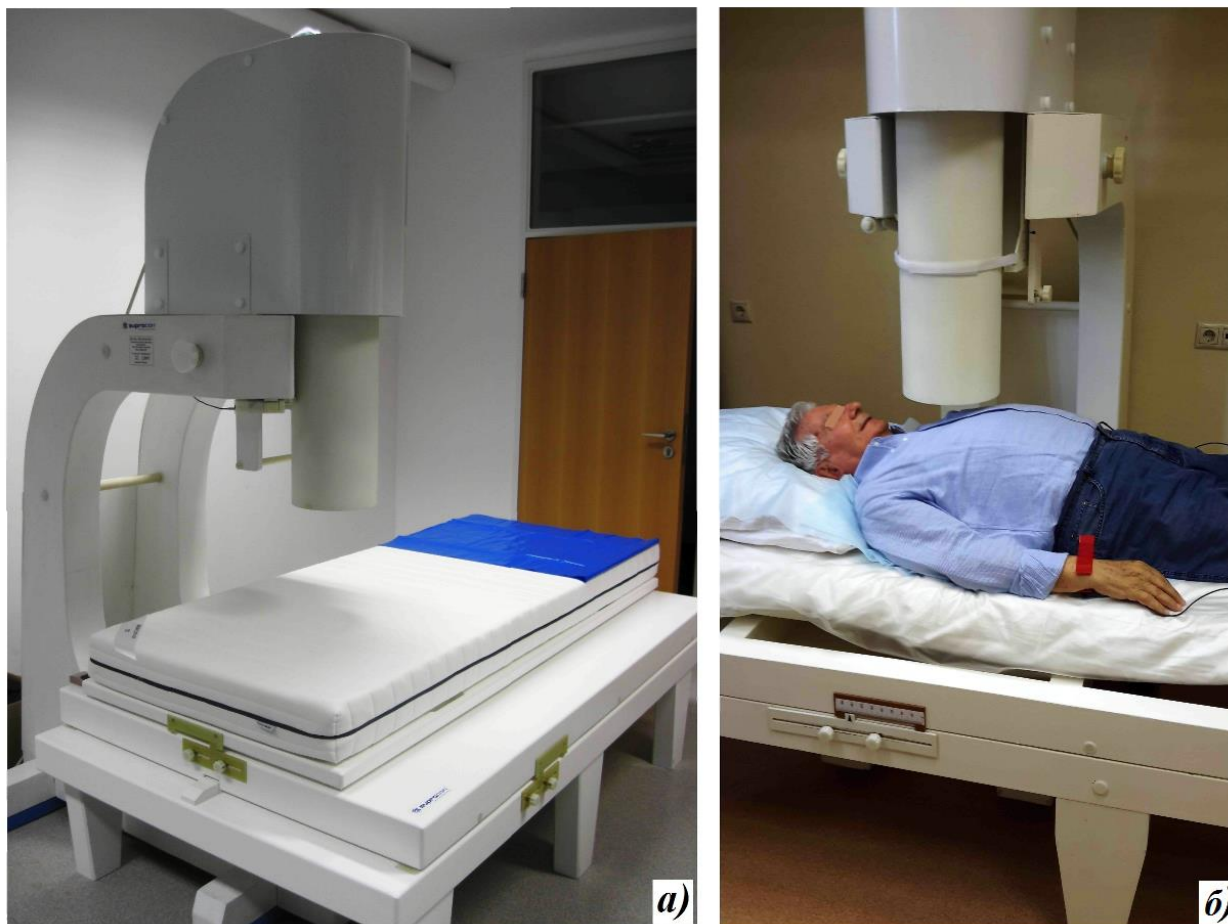


Рис.3. 12-канальная СКВИД-система "MAG-SCAN-09" для магнитокардиографических исследований (а) в клинических условиях без дополнительной магнитной экранировки (б).

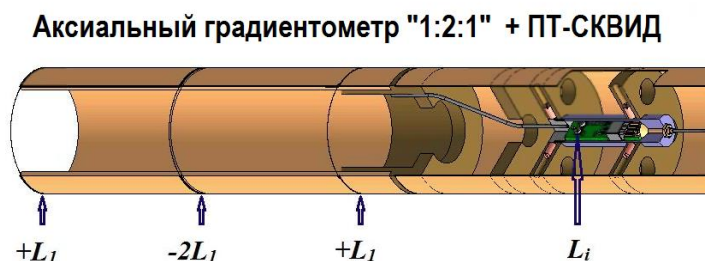


Рис.4. Схема криогенной части измерительного зонда, включая ПТ-СКВИД с входной катушкой  $L_i$  и аксиальный градиентометр второго порядка типа «1:2:1».



В этих МКГ-системах использовалась квадратная сетка регистрации магнитокардиограмм, состоящая из 36 (6×6) узлов с шагом 40 мм между ними, покрывающая площадь (200×200) мм<sup>2</sup> над грудной клеткой обследуемого. При использовании МКГ-систем с девятью градиентометрическими каналами, аналогичных «MAG-SCAN-09» [26], для регистрации полной карты распределения магнитного поля, обследуемого перемещают на подвижной кушетке в четыре позиции под криостатом со СКВИД-градиентометрами и записывают по девять (3×3) магнитокардиосигналов в течение 30-60 секунд в каждой позиции (Рис. 3б). Таким образом, полное время регистрации МКГ составляет около 5 минут.

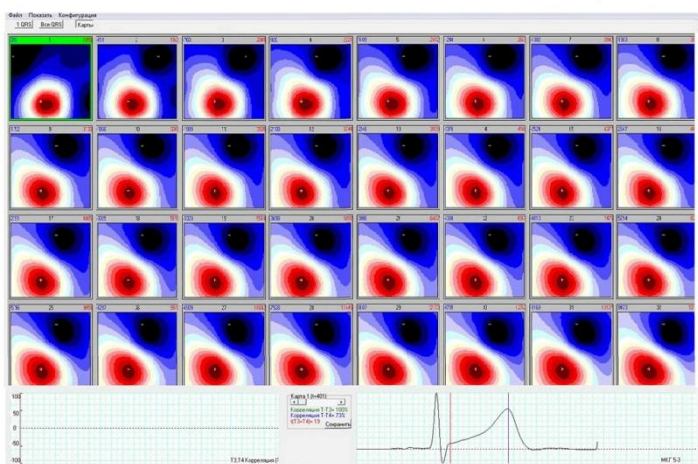
После регистрации и усреднения магнитокардиоциклы синхронизируются во всех узлах сетки регистрации МКГ с использованием параллельно записываемого сигнала второго отведения ЭКГ, и представляют собой полные PQRS комплексы с участками базовой (нулевой) линии до и после комплекса (Рис. 5а). Интервал между выборками на усредненных МКГ может составлять до 1 мс, и для любого временного интервала на кардиоцикле можно построить набор двумерных карт пространственного распределения регистрируемого магнитного поля (Рис. 5б). Отдельно можно воспроизвести 2D-карту распределения магнитного поля сердца в каждой интересующей точке PQRS комплексы (Рис. 5в).

Возможные способы и параметры анализа МКГ-данных представлены на Рис. 6 [27]. Использование аксиальных градиентометров второго порядка в сочетании с системами электронного подавления помех позволяет получить результирующий уровень шума на выходе электроники СКВИД-систем, эквивалентный значениям порядка 20-70 фТл/Гц<sup>1/2</sup>, что обеспечивает требуемое отношение «сигнал-шум» при регистрации магнитокардиограмм. Результирующий шум на выходе СКВИД-электроники зависит от степени баланса градиентометров и уровня помех в конкретном месте клиники, где установлена МКГ-система. Использование магнитометров или градиентометров первого порядка без дополнительной магнитной экранировки

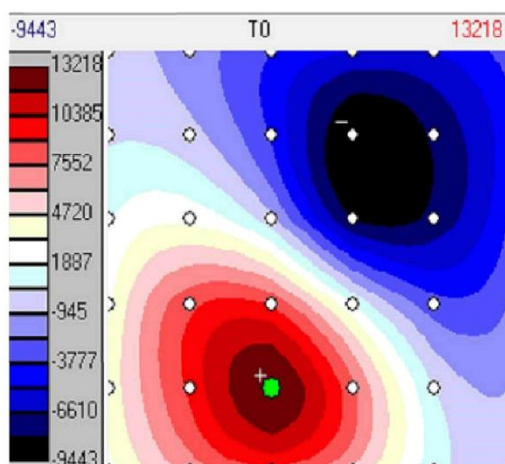
не позволяет получить аналогичный результат.



а)



б)



в)

Рис. 5. Магнитокардиограммы, зарегистрированные с использованием МКГ-системы «MAG-SCAN-09» в незранированных клинических условиях: усредненные PQRST-комплексы синхронизированы во всех 36 узлах (6 × 6) сетки регистрации МКГ(а); - последовательность 2D-карт распределения магнитного поля сердца на ST-T интервале в «норме» (б); - 2D-карта распределения магнитного поля сердца на максимуме зубца Т (в)

В настоящее время аналогичные МКГ-системы, работающие без дополнительной магнитной экранировки, активно разрабатывают фирмы Beijing Milestone Technology Development Co., Ltd. (Китай) и Oxford Cardiomox (Великобритания). Они уже создали действующие прототипы МКГ-систем, и решают вопросы организации и проведения многоцентровых клинических МКГ-исследований для их медицинской сертификации в своих странах.

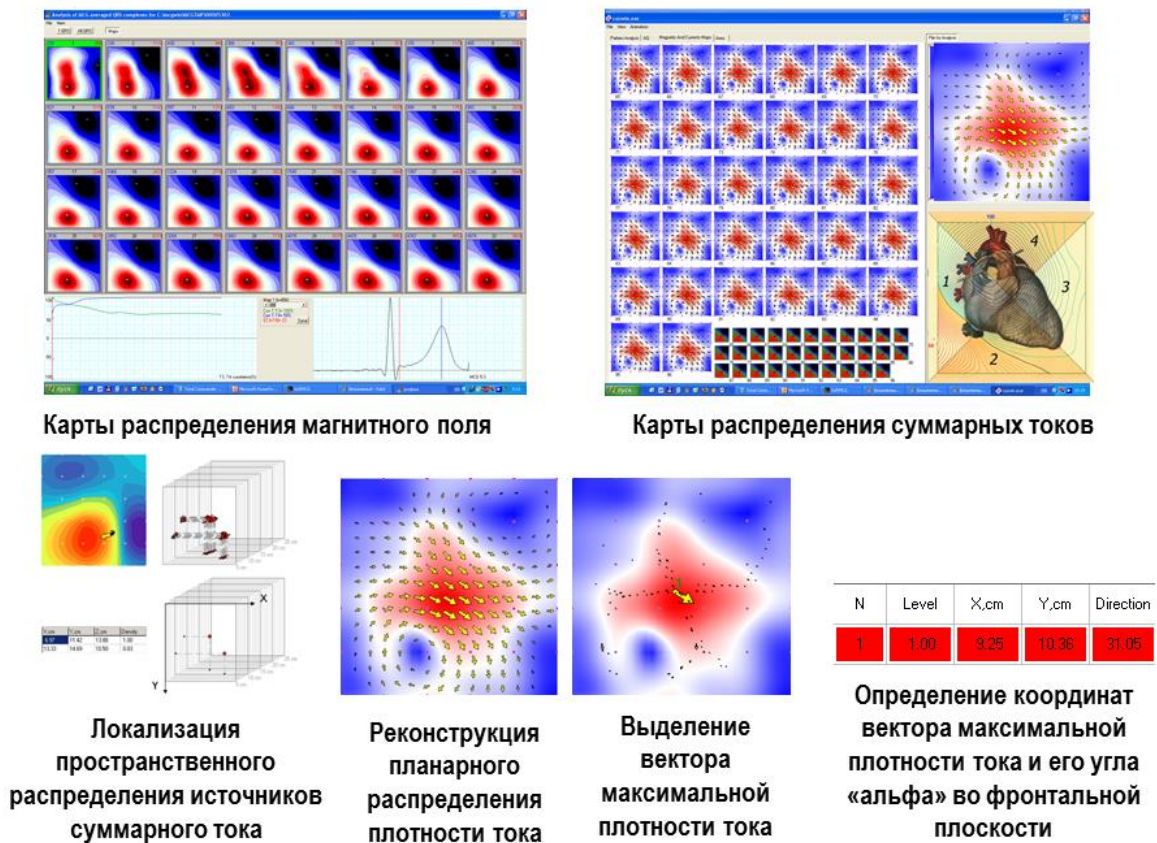


Рис.6. Способы и параметры анализа МКГ-данных.

Существуют МКГ-системы, которые регистрируют полную карту распределения магнитного поля сердца за одно измерение. Например, базовая модель МКГ-системы фирмы Hitachi (Япония) «MC-6400» содержит 64 канала регистрации МКГ на сетке (8×8) точек с шагом 25 мм между ними. При этом область регистрации магнитокардиосигналов имеет размеры (175×175) мм<sup>2</sup> и позволяет регистрировать полную карту магнитного поля за один скан. Поскольку в МКГ-системе «MC-6400» используются аксиальные градиентометры первого порядка, для получения необходимого отношения «сигнал-шум» ее размещают в специальной магнитно-экранированной комнате (МЭК). МКГ-системы «MC-6400» применяют в клинических исследованиях уже более 15 лет. За это время собраны базы данных с результатами тысяч МКГ-обследований групп пациентов с различными электрофизиологическими нарушениями в сердце [28].

Возможность регистрации магнитокардиосигналов с использованием КМОН была продемонстрирована в большом количестве работ [29-31]. Авторы работы [32] продемонстрировали портативный высокочувствительный КМОН, работающий в режиме без релаксации спинового обмена, 16-канальный режим работы которого был реализован с использованием одной большой плоской ячейки с парами рубидия, необходимых оптических компонентов и 16-канальной матрицы фотодиодов, смонтированных в едином модуле. Для экспериментов по регистрации магнитокардиограмм 16-канальный КМОН находился внутри деревянного корпуса, установленного на немагнитном столе в магнитно-экранированной комнате, а лазеры и электроника размещались вне МЭК, чтобы исключить дополнительные магнитные помехи. Чувствительность каналов КМОН находилась в диапазоне 15-63 фТл/Гц<sup>1/2</sup>, что обеспечивало регистрацию магнитокардиограмм с высокими значениями «сигнал-шум».

В работах [33, 34] КМОН применялись в исследованиях магнитокардиограмм плода, находящегося в утробе матери. Было продемонстрировано, что магнитометры, работающие в режиме без релаксации спинового обмена, могут использоваться для обнаружения магнитокардиограмм плода в реальном времени. В многоканальном варианте такие магнитометрические системы позволяют осуществить пространственную фильтрацию сигнала МКГ матери. На регистрируемых с помощью КМОН магнитокардиограммах плода значения «сигнал-шум» оказались сравнимы со значениями, получаемыми с использованием магнитометрических СКВИД-систем.

Поскольку требуемые в магнитокардиографии уровни чувствительности < 70 фТл/Гц<sup>1/2</sup> КМОН демонстрируют только в близких к нулю магнитных полях, для их работы необходимо использовать МЭК, что существенно увеличивает стоимость подобных систем и ограничивает потенциальный рынок пользователей. Также на сегодняшний день остается нерешенным ряд вопросов по методам корректной обработки и анализа МКГ-данных, получаемых с помощью КМОН.

### 3. Биоманнитные системы контроля транспорта магнитных наномаркеров

В настоящее время все большее развитие в медицинских исследованиях приобретают технологии тераностики [35], в комплексе обеспечивающие специфическую диагностику, адресную доставку лекарств и одновременное проведение терапевтических процедур [36].

В качестве одного из практических инструментов в подобных технологиях могут быть использованы биофункциональные магнитные наночастицы, которые активно изучаются в таких приложениях, как обнаружение биологических мишеней, адресная доставка лекарств, гипертермическая терапия новообразований и др. Перспективы расширения использования магнитных наночастиц в медицине связаны с успехами биохимиков, которые научились покрывать наночастицы органическими и неорганическими соединениями, чем улучшили их химическую стабильность, и научились прикреплять к этим покрытиям различные белки, антитела, лекарства и другие биологически активные объекты. Особый интерес представляют технологии, основанные на применении суперпарамагнитных наночастиц на основе оксидов железа, в частности, магнетита [37]. Их магнитные свойства зависят от размера и могут существенно отличаться от свойств массивных образцов.

Такие частицы биосовместимы и могут перерабатываться живыми организмами [38]. Связанные с антителами и введенные в кровоток, магнитные наночастицы накапливаются в областях локализации соответствующих биологических мишеней (антигенов), т.е. являются магнитными наномаркерами (МНМ). Наиболее важными параметрами магнитных наномаркеров являются магнитный сигнал и время релаксации, которые определяются механизмами релаксации Нееля и/или Броуновской релаксации [39, 40], в значительной степени зависящие от размеров МНМ. Хотя синтез МНМ возможен в лабораторных условиях без применения дорогостоящих технологий [41, 42], для расширения их применений в биомедицине существует необходимость создания МНМ с хорошо воспроизводимыми и контролируемыми магнитными

свойствами, минимальной дисперсией геометрических размеров и нулевой агрегацией в растворе.

Введенные в организм биообъекта, МНМ могут быть обнаружены с помощью магнитометров на основе СКВИДов или других высокочувствительных магнитометров, и использоваться для диагностических приложений *in vivo*. В этих случаях, для увеличения амплитуды сигналов от МНМ, к исследуемому объекту прикладывают дополнительное внешнее поле подмагничивания и регистрируют двумерные карты распределения «сигнального» магнитного поля. Далее по измеренному распределению магнитного поля решают обратную задачу по восстановлению пространственной локализации и количества МНМ. Точность решения обратной задачи существенно зависит от количества и размера МНМ, расстояния до приемного датчика используемого магнитометра и чувствительности магнитометра. Данный метод называется методом визуализации магнитных наночастиц.

МНМ могут использоваться и в различных терапевтических процедурах. Так, в онкологии, сконцентрированные вокруг своей биологической мишени – злокачественном новообразовании - МНМ могут выступать преобразователями энергии переменного электромагнитного поля в тепловую энергию для проведения терапевтической процедуры локальной гипертермии. [43, 44]. Другим способом терапевтического воздействия является адресная доставка к опухоли прикрепленных к МНМ лекарств, и их удержание в области локализации опухоли в течение требуемого времени с помощью высокоградиентных магнитных полей. При этом побочное действие лекарственных препаратов на здоровые ткани оказывается существенно сниженным. Таким образом, в онкологии МНМ могут быть эффективно использованы и для диагностики, и для прицельной терапии злокачественных новообразований.

Значение магнитного момента магнитного наномаркера  $m$  определяется соотношением

$$m = \frac{\pi M_s}{6} d_c^3 \quad (1)$$

где  $M_s$  - намагниченность насыщения. Для маркеров, которые используются в биосенсорных приложениях, типичное значение  $M_s$  составляет примерно 300 кА·м<sup>-1</sup>, а значение диаметра магнитного ядра  $d_c$  находится в диапазоне от 20 до 40 нм. Следовательно, значение  $m$  колеблется от 10<sup>-18</sup> до 10<sup>-17</sup> А·м<sup>2</sup> [45].

Когда к находящимся в форме суспензии наномаркерам приложено постоянное магнитное поле  $H_0$ , намагниченность маркера  $M_{dc}$  описывается с помощью функции Ланжевена как [39, 40]:

$$M_{dc} = mL(\xi) \quad (2)$$

при 
$$L(\xi) = \coth \xi - 1/\xi, \quad \xi = \frac{\mu_0 m H_0}{k_B T} \quad (3)$$

где  $k_B$  - постоянная Больцмана,  $T$  - абсолютная температура, а  $\mu_0$  – магнитная проницаемость вакуума.

Поскольку сигнал от магнитного наномаркера определяется величиной  $M_{dc}$ , его мощность зависит от  $m$ , как показано в уравнении (2). При малых значениях внешнего магнитного поля  $H_0$ , удовлетворяющего условию  $\xi < 1$ , зависимость намагниченности имеет линейный характер. Когда применяется сильное поле  $H_0$ , удовлетворяющее условию  $\xi > 4$ , намагниченность достигает насыщения, и  $M_{dc}$  становится равным  $m$ . Поэтому для увеличения амплитуды регистрируемого от наномаркеров сигнала желательно использовать для их изготовления материалы с большими значениями магнитного момента  $m$ .

Как отмечалось выше, для магнитных наномаркеров существует два типа времени релаксации: время броуновской релаксации  $\tau_B$  и время релаксации Нееля  $\tau_N$  [39, 40]. Когда наномаркеры находятся в растворах, как  $\tau_B$ , так и  $\tau_N$  влияют на свойства динамической намагниченности маркеров. Однако, когда маркеры иммобилизованы, броуновское вращение маркеров прекращается, и тогда магнитные свойства определяются исключительно релаксацией Нееля. Для биомедицинских применений используют наномаркеры, для которых

выполняется условие  $\tau_B < \tau_N$ . Нижний предел размеров для таких наномаркеров составляет около 20 нм.

Маркеры, привязанные к своим биологическим мишеням, называют связанными маркерами. Не привязанные к своим мишеням маркеры называют свободными маркерами. Поскольку связанные с мишенью и свободные маркеры различаются геометрическими размерами, а, следовательно, и магнитными свойствами, существует возможность разделения связанных и свободных маркеров в растворах магнитным способом с использованием механизмов броуновской релаксации. При этом исключается трудоемкий процесс промывки, необходимый в традиционном оптическом способе разделения связанных и свободных маркеров. Магнитный метод называют иммуноанализом без промывки, и это свойство является одним из основных достоинств метода. В ряде экспериментов была продемонстрирована высокая чувствительность магнитного метода по обнаружению различных мишеней, что открывает возможности его практического использования в биомедицинских исследованиях.

На сегодняшний день для обнаружения магнитных наномаркеров разработаны и используются такие методы, как *измерение магнитной восприимчивости* в переменном магнитном поле, *магнитная релаксометрия* (*магниторелаксометрия*), и методы, основанные на *измерениях остаточной намагниченности*. Поскольку в настоящее время не существует серийно производимых приборов по обнаружению магнитных наномаркеров на базе СКВИД-магнитометров и КМОН, в ряде исследовательских групп были созданы экспериментальные прототипы таких установок и проведены циклы исследований свойств различных МНМ *in vitro* и *in vivo* с использованием малых животных.

Для проведения исследований *магнитной восприимчивости* МНМ в переменном магнитном поле авторы [46] создали экспериментальную установку, основу которой составляла одноканальная СКВИД-система с приемным аксиальным градиентометром второго порядка  $d^2B_z/dz^2$ . Криостат с



измерительным зондом размещался и фиксировался в центре системы подмагничивания, состоящей из двух пар катушек Гельмгольца на квадратных каркасах, с возможностью задания переменного магнитного поля  $B_x$  и  $B_y$  амплитудой до нескольких миллиТесла во взаимно перпендикулярных направлениях горизонтальной плоскости. Аксиальный градиентометр второго порядка был изготовлен по схеме включения приемных витков «2:4:2» (+2 – 4 + 2), диаметры которых составляли 8 мм, и величина базы равнялась 30 мм. Приемные витки градиентометра находились в центральной области катушек Гельмгольца, где поле подмагничивания максимально однородно, и были параллельны горизонтальной плоскости  $X-Y$ . Исследуемые образцы закреплялись на подвижной платформе для перемещения в плоскости  $X-Y$  в непосредственной близости от дна неподвижного криостата с приемным градиентометром СКВИД-системы.

Объекты исследования с МНМ перемещали в центре катушек Гельмгольца, генерирующих однородное поле подмагничивания частотой около 100 Герц, и СКВИД-градиентометр регистрировал магнитный сигнал МНМ в 36 узлах квадратной сетки (6×6) с шагом 12 мм между ними. Полученная двумерная карта распределения этого сигнала являлась основой для дальнейшей обработки по пространственной локализации МНМ и оценки их концентрации. Размеры сетки регистрации магнитных сигналов образцов совпадали с границами квадрата со стороной 60 мм по взаимно перпендикулярным направлениям  $X$  и  $Y$ .

С использованием данной установки был выполнен цикл исследований свойств различных МНМ, в том числе введенных в организм малых животных [47]. Были выполнены бесконтактные исследования биомагнетизма опухолей крыс - физических моделей с искусственно выращенной карциномой Герена после инъекции ферромагнитного нанокompозита (Ferroplat) [48]. Авторы установили, что магнитные сигналы, исходящие от опухоли, значительно выше по сравнению с сигналами у контрольных животных без опухолей. Внутривенное введение ферромагнитного нанокompозита (Ferroplat:  $Fe_3O_4$  + цисплатин)

привело к значительному усилению магнитного сигнала, особенно в опухолевой ткани, и ингибированию роста карциномы Герена. Полученные в исследовании предварительные данные показали, что использование СКВИД-магнитометрии в исследованиях рака имеет реальную перспективу клинических применений.

Пример экспериментальной магнитометрической установки на основе ПТ-СКВИДов для исследований магнитной восприимчивости МНМ в переменном магнитном поле показан на Рис. 7. Подобные установки могут использоваться для изучения магнитных свойств различных наномаркеров, в том числе и введенных в организм малых животных.

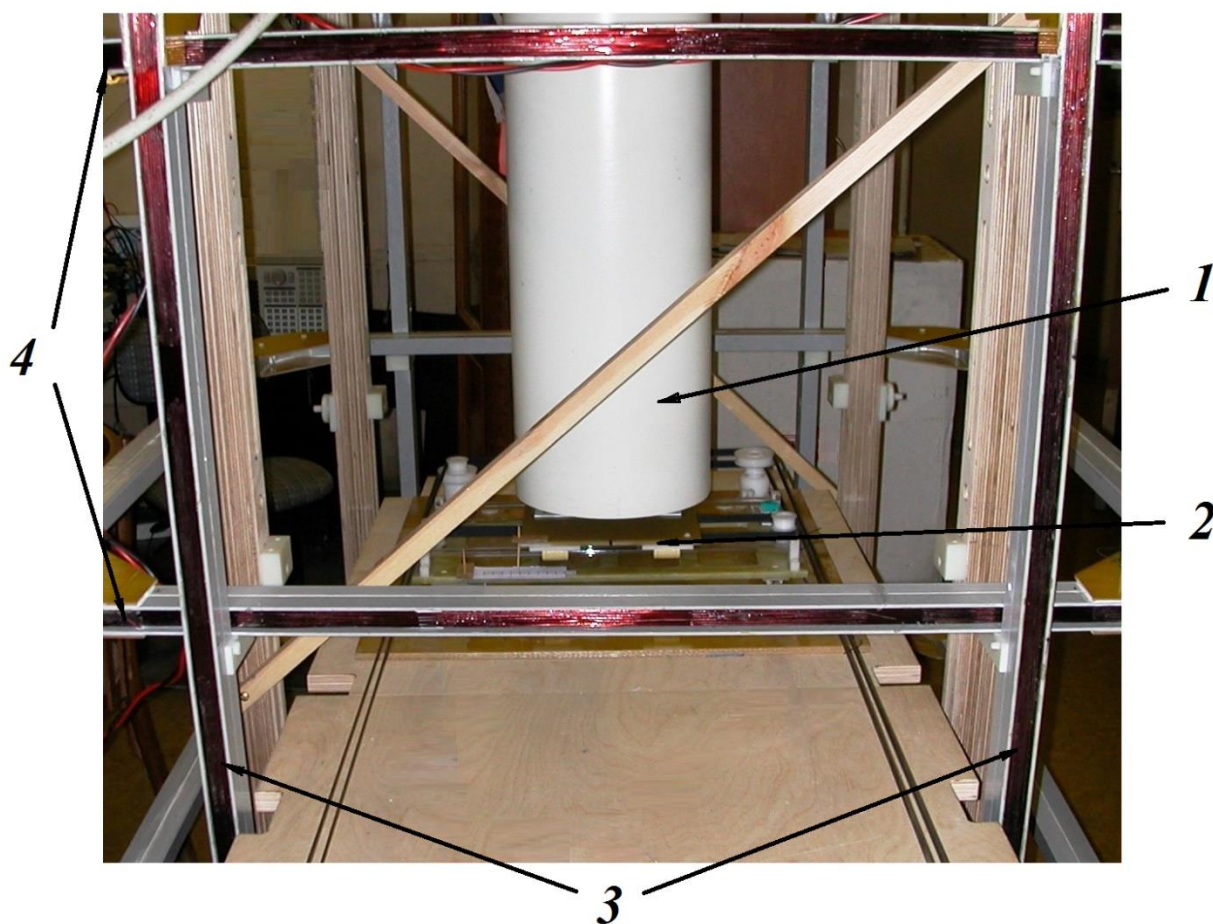


Рис.7. Фото экспериментальной установки на основе СКВИДов для исследования магнитных наномаркеров: криостат с приемными аксиальными градиентометрами второго порядка – 1; подвижный предметный столик для исследуемых образцов – 2; система колец Гельмгольца для создания горизонтального поля подмагничивания – 3; система колец Гельмгольца для создания вертикального поля подмагничивания – 4.

*Магниторелаксометрия* представляет собой метод, в котором магнитный сигнал МНМ наблюдают с использованием импульсного поля подмагничивания образцов [49-53]. Сначала наномаркеры намагничиваются с помощью прямоугольного импульса высокоамплитудного поля подмагничивания  $H_0$ . Затем в момент времени  $t = 0$  поле  $H_0$  отключают и измеряют затухание магнитного сигнала от наномаркеров при  $t > 0$ .

Магниторелаксацию наномаркера можно выразить следующим образом.

$$A(t) = A_{BD}(H_0)N_{BD} \exp\left(\frac{-t}{\tau_{BD}}\right) + A_{RF}(H_0)(N_T - N_{BD}) \exp\left(\frac{-t}{\tau_{FR}}\right) \quad (4)$$

где  $A_{BD}$  представляет собой намагниченность одиночного связанного маркера, а  $A_{FR}$  - намагниченность одиночного свободного маркера,  $N_{BD}$  - количество связанных МНМ,  $N_T$  - общее количество МНМ.

Один из вариантов базовой схемы и экспериментальной лабораторной установки для релаксометрии магнитных наномаркеров был предложен и запатентован авторами [46]. При создании установки авторы исходили из условия, что прибор должен иметь уровень чувствительности, достаточный для обнаружения поля, излучаемого нанограммом намагниченного материала или меньше, находящегося на типичном расстоянии порядка 5 см от системы приемных магнитных датчиков. В первоначальном варианте лабораторная установка включала в свой состав семиканальную магнитометрическую СКВИД-систему, систему катушек Гельмгольца для создания импульсного поля подмагничивания с соответствующими источниками питания и управляющей электроникой, и подвижный предметный столик для крепления и перемещения исследуемых образцов в горизонтальной плоскости  $X - Y$ .

СКВИД-система представляла собой семиканальный серийный прибор фирмы Biomagnetic Technologies, Inc., исходно предназначенный для измерений МЭГ. В качестве приемных трансформаторов магнитного потока в измерительном зонде использовались аксиальные градиентометры второго порядка, расположенные в узлах гексагональной сетки на радиусе 20 мм, плюс

один канал в центре. Расстояние от нижних приемных витков градиентометров до внешней стороны дна криостата составляло около 16 мм, и собственный уровень эквивалентной чувствительности СКВИД-системы по магнитному полю оценивался величиной порядка  $5 \text{ фТл/Гц}^{1/2}$ . Поскольку СКВИД-система работала в лабораторных условиях без дополнительной магнитной экранировки, результирующий шум на выходе электроники системы определялся внешним электромагнитным фоном и составлял около  $2 \text{ пТл/Гц}^{1/2}$ .

Катушки Гельмгольца в форме двух колец диаметром 600 мм (по 100 витков провода в каждом) имели индуктивность 16 мГн. Источник питания с регулируемым током величиной до 35 А подключался через специальную импульсную цепь к катушкам Гельмгольца для создания поля подмагничивания. Стандартная процедура измерений состояла в том, чтобы в течение 1 секунды подать в катушки импульс тока 30 А, и сразу после выключения тока измерить поток остаточной намагниченности от намагниченных наночастиц в течение 2 секунд. Ток 30 А в катушках обеспечивал создание в области размещения исследуемых образцов импульса поля подмагничивания прямоугольной формы величиной 32,8 Гс. На время воздействия импульса поля подмагничивания цепи обратной связи всех каналов электроники СКВИДов синхронно отключалась и после отключения импульса поля замыкались вновь. Далее проводилась регистрация сигналов магнитной релаксации МНМ. Указанная последовательность операций повторялась несколько раз в зависимости от величины измеряемого сигнала.

Авторами был выполнен цикл теоретических и экспериментальных исследований магнитных параметров и характеристик широкого круга образцов МНМ различных производителей, в том числе используемых в диагностике рака молочной железы, в зависимости от материала и геометрических размеров наночастиц, амплитуды и длительности импульсов поля подмагничивания, характеристик используемой аппаратуры (СКВИД-системы) и методов обработки и анализа данных магнитных измерений. На основе полученных результатов были сделаны оценки о возможности обнаруживать методом

*магниторелаксометрии* скопления до  $10^4$  раковых клеток, находящиеся на расстоянии порядка 50 мм от приемных элементов магнитометрической СКВИД-системы, определены направления повышения чувствительности метода MRX.

На следующем этапе [53] авторы выполнили серию экспериментов с использованием *магниторелаксометрии* по исследованию свойств трех типов образцов: (1) 20 мл связанных наночастиц, полученных сушкой наночастиц на ватной палочке, (2) 20 мл несвязанных наночастиц, разведенных в растворе PBS, и (3) раковые клетки, инкубированные с наночастицами, конъюгированные с антителами, фиксированные и помещенные в агарозный гель. Регистрация остаточной намагниченности наночастиц производилась 7-канальной СКВИД-системой и/или КМОН. Образцы у приемных элементов магнитометров и намагничивались с помощью прямоугольного импульса поля величиной 49 Гс длительностью 0,75 с. Измерения СКВИД-системой выполнялись при комнатной температуре до и после измерений КМОН, что подтвердило отсутствие значительных изменений магнитных моментов во время измерений КМОН. Результаты проведенных исследований показали, что с использованием СКВИД-системы для *магниторелаксометрии* можно обнаруживать менее 100 тысяч клеток рака груди на расстоянии нескольких сантиметров от приемных датчиков, что значительно лучше по сравнению с рентгеновской маммографией, которой для обнаружения требуется более 100 миллионов клеток [53].

В настоящее время методы магнитного биосенсинга, основанные на использовании магнитных наномаркеров и высокочувствительных магнитометров (СКВИД-систем и квантовых магнитометров с оптической накачкой), продолжают развиваться для приложений медицинской диагностики *in vitro* и *in vivo*. Эти методы позволяют обнаруживать биологические мишени путем измерения магнитных сигналов от связанных наномаркеров. Основные усилия исследователей направлены на повышение отношения «сигнал-шум»

при регистрации сигналов МНМ, совершенствование математических методов и алгоритмов их анализа и обработки.

#### 4. Магнитно-резонансная томография в слабых магнитных полях

Магнитно-резонансная томография в настоящее время широко применяется в клинической практике [7]. Для получения анатомических изображений стандартные МРТ-установки используют высокие значения статического магнитного поля, типичные величины которого составляют  $B_0 \geq 1$  Тл. Поскольку отдаленные последствия воздействия сильного магнитного поля на человеческий организм до конца не изучены, исследование возможностей снизить его амплитуду, например, до уровней магнитного поля Земли, и получать при этом качественные изображения, представляется актуальной научно-технической задачей.

В магнитно-резонансной томографии используется явление ядерного магнитного резонанса (ЯМР) атомов водорода (протонов), как наиболее часто встречающегося в природе элемента. Для протонов угловая частота ЯМР в магнитном поле  $B_0$  определяется соотношением Лармора  $\omega_0 = \gamma B_0$ , где  $\gamma$  – гиромагнитное отношение, и составляет величину  $\omega_0/2\pi B_0 = 42,577$  МГц /Тл. [54]. Таким образом для полей  $B_0 \geq 1$  Тл полезный сигнал находится в радиочастотном диапазоне, и для его регистрации успешно используют индукционные датчики. При значениях магнитного поля порядка магнитного поля Земли ( $B_0 \sim 50$  мкТл), частота магнитного резонанса смещается в килогерцовый диапазон, и полезный сигнал может регистрироваться с помощью высокочувствительных магнитометров на основе СКВИДов. Первые МРТ-эксперименты в микротесловом диапазоне с применением СКВИД-усилителей были выполнены более 20 лет назад [55-57]. Подобная технология получила название магнитно-резонансной томографии в слабых магнитных полях – МРТ СМП.

Исследовательская группа из университета Беркли (США) под руководством профессора Кларка использовала СКВИД-усилитель гелиевого уровня охлаждения для выполнения магнитно-резонансной томографии in vivo

в магнитных полях около 100 микроТесла, что соответствует ларморовским частотам протонов около 5 кГц [58]. Для уменьшения шумов окружающего пространства приемный трансформатор магнитного потока СКВИД-усилителя был выполнен в форме аксиального градиентометра второго порядка. Образцы предварительно поляризовали в поле до 100 мТл, чтобы увеличить отношение «сигнал-шум». Исследования образцов проводились в алюминиевом экране толщиной 3 мм, и время получения трехмерных изображений с помощью стандартной последовательности фазового кодирования спин-эхо составляло менее 6 минут. При значениях поля 132 мкТл и величине градиентов кодирования около 100 мкТл/м были получены трехмерные изображения болгарского перца с разрешением  $(2 \times 2 \times 8)$  мм<sup>3</sup> и 24-миллиметровые срезы предплечья с разрешением  $(3 \times 3)$  мм<sup>2</sup> и отношением «сигнал-шум» порядка 10.

Сходный подход был также использован исследователями и в лаборатории Лос-Аламоса (LANL, США) [59]. В установке на основе СВКИД-магнитометров при величине поля  $B_0 \approx 46$  микроТесла с преполяризацией в магнитном поле величиной порядка 0.1 Тесла они получили 6-миллиметровые срезы головы человека с разрешением в плоскости  $(3 \times 3)$  мм<sup>2</sup>. Таким образом работоспособность метода была успешно продемонстрирована и определены направления улучшения качества получаемых изображений [60].

Практический интерес представляет использование МРТ СМП совместно с МЭГ или МКГ для одновременной анатомической и функциональной визуализации, поскольку обе процедуры могут быть выполнены с помощью одной и той же магнитометрической установки. Исследователи из Национальной лаборатории в Лос-Аламосе продемонстрировали принципиальную возможность совместного выполнения процедуры МРТ СМП, МЭГ и МКГ с использованием простой установки на базе одноканальной СКВИД-системы с планарным градиентометром первого порядка [6060].

Усовершенствованная установка на основе 7-канальной СКВИД-системы с аксиальными градиентометрами второго порядка позволила исследователям из LANL регистрировать и анализировать вызванные ответы мозга на различные

виды стимуляции и выполнять магнитно-резонансную томографию мозга в слабом магнитном поле с более высоким качеством получаемых результатов [61]. Такое объединение возможностей двух методов может существенно улучшить точность функциональной локализации и сделать установки МЭГ/МРТ СМП и МКГ/МРТ СМП привлекательными для применения в клинической практике. При этом стоимость подобных установок может быть существенно снижена.

Использование МРТ СМП также открывает возможности выполнить визуализацию анатомических изображений органов у пациентов с металлическими имплантами, инструментами для взятия биопсии или имплантированными дефибрилляторами, что принципиально невозможно в стандартной МРТ. В настоящее время МРТ СМП еще находится в стадии исследований, однако есть вероятность, что она станет перспективным направлением для коммерческой разработки и практических применений.

## **Заключение**

В заключение необходимо отметить несколько обстоятельств, связанных с возможностями потенциальных применений сверхчувствительных магнитометров и методов тонких магнитных измерений в медицине. Во-первых, сверхчувствительные СКВИД-магнитометры и квантовые магнитометры с оптической (в т.ч. лазерной) накачкой относятся к классу специальной аппаратуры, соответственно, их использование целесообразно и оправдано для решения специальных задач. Свою предельную чувствительность на уровне несколько фемтоТесла в единичной полосе частот эти приборы демонстрируют только в условиях магнитно-экранированных комнат с высокой степенью экранирования внешних электромагнитных сигналов и помех. Необходимость использовать магнитно-экранированную комнату существенно ограничивает возможности практических применений подобных магнитометрических комплексов в медицине из-за увеличения их стоимости и сложности инженерного обслуживания. Преодоление указанной



проблемы является актуальным направлением дальнейших исследований и разработок по созданию сверхчувствительных магнитометрических систем.

Оценивая современный уровень разработок медицинских комплексов на основе СКВИД-магнитометров и КМОН, можно констатировать, что в неэкранированных условиях только системы на основе низкотемпературных СКВИДов с приемными трансформаторами магнитного потока в форме градиентометров второго порядка обеспечивают уровни результирующего шума выходных сигналов, эквивалентные значениям порядка  $50 \text{ фТл/Гц}^{1/2}$ . Такая чувствительность является достаточной для регистрации магнитокардиосигналов сердца человека с отношением «сигнал-шум», необходимым для демонстрации реальных достоинств и информативности метода магнитокардиографии [62, 63]. Таким образом, в настоящее время магнитокардиографические комплексы на базе СКВИДов, работающие без дополнительной магнитной экранировки в условиях обычных клиник, имеют наибольшую готовность к действительно широкому применению в медицинской практике, и в сочетании с традиционными методами электрокардиографии могут стать основой для создания новых высокоэффективных методик и инструментов электрокардиодиагностики.

Магнитоэнцефалография с использованием сверхвысокочувствительных СКВИД-магнитометров и КМОН, работающих в режиме без релаксации спинового обмена, будет оставаться главным образом, инструментом для научных исследований. Поскольку для качественной регистрации сигналов мозга человека применение МЭК с высокой степенью экранирования безальтернативно, существующие системы на основе СКВИДов и разрабатываемые системы на основе КМОН имеют определенные перспективы для дальнейшего развития, тем более, что научный интерес к изучению работы мозга и количество финансовых вложений в данное направление имеют устойчивую тенденцию роста.

Биомедицинские исследования магнитных наномаркеров и систем контроля с использованием СКВИД-магнитометров и КМОН продолжают активно

развиваться, и количество исследовательских проектов и научных публикаций в данной области увеличивается. С медицинской точки зрения наибольший интерес представляют системы контроля транспорта магнитных наномаркеров в живых организмах *in vivo*. В этой связи требование к достижению максимальной чувствительности магнитометрической аппаратуры таких систем остается основным, поскольку объекты контроля, МНМ, могут находиться в теле человека на значительном удалении от приемных датчиков, и генерировать слишком слабые магнитные сигналы для их уверенной регистрации магнитометрической системой. К настоящему времени проведено определенное количество экспериментальных исследований свойств различных образцов МНМ *in vitro* и *in vivo* при введении в организм малых животных. Выяснить пределы чувствительности систем контроля транспорта МНМ в организме человека еще предстоит, и тогда станет возможным оценить перспективы практического применения данного метода для ранней диагностики и эффективного лечения онкологических заболеваний.

К методу магнитно-резонансной томографии в слабых магнитных полях – МРТ СМП – сохраняется определенный научный интерес, но его развитие нуждается в значительных финансовых вложениях в проектирование действующих лабораторных установок, которые могли бы стать прототипами реальных медицинских диагностических комплексов.

Общей проблемой для расширения применений сверхчувствительных магнитных датчиков и методов тонких магнитных измерений в медицинской практике остается необходимость детального формулирования конкретных клинических задач, в которых аппаратура на основе таких датчиков может быть использована. Успешное решение указанной проблемы предполагает тесное междисциплинарное взаимодействие и сотрудничество физиков, химиков, биологов и медицинских работников, а также инженеров и математиков, в вопросах разработки и создания новой высокотехнологичной медицинской техники, и высокоэффективных медицинских технологий диагностики и

лечения таких социально значимых заболеваний, как сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-29-02087 мк).

### Литература

1. Goldberger A.L., Goldberger Z.D., Shvilkin A. Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach 9th Edition. *Elsevier*. 2017. 388 p.
2. Niedermeyer E., da Silva F.L. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins. 2004. 1266 p.
3. Malmivuo J., Plonsy R. *Bioelectromagnetism*. New York, Oxford: Oxford University Press. 1995. 471 p.
4. Andrä W., Nowak H. Magnetism in Medicine. *Weinheim: Wiley-VCH*. 2007. 655 p.
5. Clarke J., Braginski A.I. *SQUID Handbook. Vol I. Berlin: Wiley-VCH* 2006. *Vol.II. Weinheim: Wiley-VCH*. 2004. 634 p.
6. Weinstock H. SQUID Sensors: Fundamentals, Fabrication and Applications. *NATO ASI Series, Series E: Applied Sciences*. 1995. Vol. 329. 703 p.
7. Hornak J.P. The Basics of MRI. *cis.rit.edu: Rochester Institute of Technology*. 1996-1999. URL: <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>
8. Lauterbur P.C. All science is interdisciplinary — from magnetic moments to molecules to men. *Les Prix Nobel, The Nobel Prizes 2003 Nobel Foundation*. 2004. P.245–251.
9. Mansfield P. Snap-shot MRI. *Les Prix Nobel, The Nobel Prizes 2003 Nobel Foundation*. 2004. P.266–283.
10. Murzin D., Mapps D.J., Levada K., Belyaev V., Omelyanchik A., Panina L., Rodionova V. Ultrasensitive Magnetic Field Sensors for Biomedical Applications. *Sensors*. 2020. Vol.20. P.1569. <https://doi.org/10.3390/s20061569>

11. Sheng D., Li S., Dural N., Romalis M.V. Subfemtotesla Scalar Atomic Magnetometry Using Multipass Cells. *Phys. Rev. Lett.* 2013. Vol.110. P.160802. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.110.160802>
12. Faley M.I., Poppe U., Dunin-Borkowski R.E., Schiek M., Boers F., Chocholacs H., Dammers J., Eich E., Shah N.J., Ermakov A.B., Slobodchikov V.Yu., Maslennikov Yu.V., Koshelets V.P. High-Tc DC SQUIDS for Magnetoencephalography. *IEEE Trans. on Appl. Supercond.* 2013. Vol.23. No.3. P.1600705. <http://dx.doi.org/10.1109/TASC.2012.2229094>
13. Faley M.I., Dammers J., Maslennikov Y.V., Schneiderman J.F., Winkler D., Koshelets V.P., Shah N.J., Dunin-Borkowski R.E. High-Tc SQUID biomagnetometers. *Supercond. Sci. Technol.* 2017. Vol.30. P.083001. <https://doi.org/10.1088/1361-6668/aa73ad>
14. Allred J., Lyman R., Kornack T. and Romalis M. High-sensitivity atomic magnetometer unaffected by spin-exchange relaxation. *Phys. Rev. Lett.* 2002. Vol.89. P.130801. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.89.130801>
15. Balabas M.V., Karaulanov T., Ledbetter M.P., Budker D. Polarized Alkali-Metal Vapor with Minute-Long Transverse Spin-Relaxation Time. *Phys. Rev. Lett.* 2010. Vol.105. P.070801. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.105.070801>
16. Vrba J. Multichannel SQUID biomagnetic systems. In: Weinstock H., editor. *Applications of Superconductivity*. Dordrecht: Kluwer-Academic. 2000. P.61–138. [http://dx.doi.org/10.1007/978-94-017-0752-7\\_2](http://dx.doi.org/10.1007/978-94-017-0752-7_2)
17. Vrba J., Robinson S.E. Signal processing in magnetoencephalography. *Methods*. 2001. Vol.25. No.2. P.249–271. <http://dx.doi.org/10.1006/meth.2001.1238>
18. <https://megin.fi>. MEGIN OY. Date of access: 03.05.2021. URL: <https://megin.fi/triux-neo/>
19. <https://www.ctf.com>. CTF MEG International Services LP. Date of access: 03.05.2021. URL: <https://www.ctf.com/products>
20. <http://megmoscow.com>. The Center for Neurocognitive Research MSUPE. Date of access: 03.05.2021. URL: <http://megmoscow.ru/resources/access/equipment/HardwareTechnical.pdf>

21. <https://www.compumedics.com.au/en>. Compumedics Limited. Date of access: 03.05.2021.  
URL: <https://www.compumedics.com.au/en/products/orionlifespanmeg/>
22. <http://quspin.com>. QuSpin, Inc. Date of access: 03.05.2021. URL: <http://quspin.com/products-qzfm/zero-field-magnetometer-description/>
23. Boto E., Meyer S.S., Shah V., Alem O., Knappe S., Kruger P., Fromhold T.M., Lime M., Glover P.M., Morrisa P.G., Bowtella R., Barnes G.R., Brookes M.J. A new generation of magnetoencephalography: Room temperature measurements using optically-pumped magnetometers. *Neuroimage*. 2017. Vol.149. P.404–414.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.034>
24. Boto E., Holmes N., Leggett J., Roberts G., Shah V., Meyer S.S., Muñoz L.D., Mullinger K.J., Tierney T.M., Bestmann S., Barnes G.R., Bowtell R., Brookes M.J. Moving magnetoencephalography towards real-world applications with a wearable system. *Nature*. 2018. Vol.555 (7698). P.657–761.  
<https://doi.org/10.1038/nature26147>
25. Boto E., Seedat Z.A., Holmes N., Leggett J., Hill R.M., Roberts G., Shah V., Fromhold T.M., Mullinger K.J., Tierney T.M., Barnes G.R., Bowtell R., Brookes M.J. Wearable neuroimaging: combining and contrasting magnetoencephalography and electroencephalography. *NeuroImage*. 2019. Vol.201. P.116099. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116099>
26. Maslennikov Yu.V. Magnetocardiographic diagnostic complexes based on the MAG\_SKAN SQUIDS. *J. Commun. Technol. Electron.* 2011. Vol.56. No.8. P.991–999. <https://doi.org/10.1134/S1064226911050093>
27. Primin M.A., Nedaivoda I.V., Maslennikov Yu.V., Gulyaev Yu.V. Software for the Magnetocardiographic Complex for the Early Diagnostics and Monitoring of Heart Diseases. *J. Commun. Technol. Electron.* 2010. Vol.55. No.10. P.1169–1186. <https://doi.org/10.1134/S1064226910100116>
28. Inaba T., Nakazawa Y., Yoshida K., Kato Y., Hattori A., Kimura T., Hoshi T., Ishizu T., Seo Y., Sato A., Sekiguchi Y., Nogami A., Watanabe S., Horigome H., Kawakami Y., Aonuma K. Routine clinical heart examinations using SQUID

- magnetocardiography at University of Tsukuba Hospital. *Superconductor Science and Technology*. 2017. Vol.30. No.11. P.114003. <https://doi.org/10.1088/1361-6668/aa8c26>
29. Budker D., Romanlis M. Optical magnetometry. *Nat. Phys.* 2007. Vol.3. P.227–234. <https://doi.org/10.1038/nphys566>
30. Bison G., Wynands R., Weis A. Dynamical mapping of the human cardiomagnetic field with a room-temperature laser-optical sensor. *Optics Express*. 2003. Vol.11. No.8. P.904–909. <https://doi.org/10.1364/OE.11.000904>
31. Bison G., Castagna N., Hofer A., Knowles P., Schenker J-L., Kasprzak M., Saudan H., Weis A. A room temperature 19-channel magnetic field mapping device for cardiac signals. *Appl. Phys. Lett.* 2009. Vol.95. No.17. P.173701. <https://doi.org/10.1063/1.3255041>
32. Kim Y.J., Savukov I., Newman S. Magnetocardiography with a 16-channel fiber-coupled single-cell Rb optically pumped magnetometer. *Appl. Phys. Lett.* 2019. Vol.114. P.143702. <https://doi.org/10.1063/1.5094339>
33. Wyllie R., Kauer M., Wakai R.T., Walker T.G. Optical magnetometer array for fetal magnetocardiography. *Optics Letters*. 2012. Vol.37. No.12. P.2247–2249. <https://doi.org/10.1364/OL.37.002247>
34. Alem O., Sander T.H., Mhaskar R., LeBlanc J., Eswaran H., Steinhoff U., Okada Y., Kitching J., Trahms L., Knappe S. Fetal magnetocardiography measurements with an array of microfabricated optically pumped magnetometers. *Phys. Med. Biol.* 2015. Vol.60. P.4797–4811. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/12/4797>
35. Wiesing U. Theranostics: is it really a revolution? Evaluating a new term in medicine. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2019. Vol.22. No.4. P.593–597. <https://doi.org/10.1007/s11019-019-09898-3>
36. Jhawar V., Gulia M., Gupta S., Maddiboyina B., Dutt R. Integration of pharmacogenomics and theranostics with nanotechnology as quality by design (QbD) approach for formulation development of novel dosage forms for effective drug therapy. *Journal of Controlled Release*. 2020. Vol.327. P.500–511. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.08.039>

37. Ling D., Hyeon T. Chemical design of biocompatible iron oxide nanoparticles for medical applications. *Small*. 2012. Vol.9. No. 9-10. P.1450–1466.  
<https://doi.org/10.1002/sml.201202111>
38. Jain T.K., Reddy M.K., Morales M.A., Leslie-Pelecky D.L., Labhasetwar V. Biodistribution, clearance, and biocompatibility of iron oxide magnetic nanoparticles in rats. *Molecular pharmaceuticals*. 2008. Vol.5. No.2. P.316–327.  
<https://doi.org/10.1021/mp7001285>
39. Dormann J.L., Fiorani D., Tronc E. Magnetic relaxation in fine-particle systems. *Advances in Chemical Physics*. 1997. Vol.98. P.283–494.  
<https://doi.org/10.1002/9780470141571.ch4>.
40. Coffey W.T., Cregg P.J., Kalmykov Y.P. On the theory of Debye and Néel relaxation of single domain ferromagnetic particles. *Advances in chemical physics*. 1993. Vol.83. P.263–464. <https://doi.org/10.1002/9780470141410.ch5/summary>.
41. Mahdavi M., Ahmad M.B., Haron M.J., Namvar F., Nadi B., Ab Rahman M.Z., Amin J. Synthesis, surface modification and characterization of biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Molecules*. 2013. Vol.18. No.7. P.7533–7548. <https://doi.org/10.3390/molecules18077533>
42. Gupta A.K., Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*. 2005. Vol.26. No.18. P.3995–4021. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.10.012>
43. Wu K., Su D., Saha R., Liu J., Chugh V.K., Wang J-P. Magnetic Particle Spectroscopy: A Short Review of Applications using Magnetic Nanoparticles. *ACS Appl.Nano Mater*. 2020. Vol.3. P.4972–4989.  
<https://doi.org/10.1021/acsanm.0c00890>
44. Jordan A., Scholz R., Wust P., Fakhling H. and Felix R. Magnetic Fluid Hyperthermia (MFH): Cancer Treatment with AC Magnetic Field Induced Excitation of Biocompatible Superparamagnetic Nanoparticles. *J. Magn. Magn. Mater*. 1999. Vol.201. P.413–419. PII: S 0304-8853 (99) 00088-8.
45. Enpuku K., Tsujita Y., Nakamura K., Sasayama T. and Yoshida T. Biosensing utilizing magnetic markers and superconducting quantum interference devices.

- Supercond. Sci. Technol.* 2017. Vol.30. P.053002. <https://doi.org/10.1088/1361-6668/aa5fce>
46. Voitovych I.D., Primin M.A., Sosnytsky V.N. Application of SQUIDs for registration of biomagnetic signals. *Low Temp. Phys.* 2012. Vol.38. No.4. P.311–320. <https://doi.org/10.1063/1.3699954>
47. Primin M.A., Nedayvoda I.V. Non-contact analysis of magnetic fields of biological objects: algorithms for data recording and processing. *Cybernetics and Systems Analysis.* 2020. Vol.56. No.5. P.848-862. <https://doi.org/10.1007/s10559-020-00305-x>.
48. Todor I.N., Lukianova N.Yu., Primin M.A., Nedayvoda I.V., Chekhun V.F. Biomagnetism of tumor in rats with Guerin's carcinoma after injection of ferromagnetic nanocomposite (Ferroplat): contactless measurement. *Exp. Oncol.* 2020. Vol.42. No.3. P.204–207. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-3.14918>
49. Lange L., Kötitz R., Haller A., Trahms L., Semmler W., Weitschies W. Magnetorelaxometry – a new binding specific detection method based on magnetic nanoparticles. *J. Magn. Magn. Mater.* 2002. Vol.252. P.381-383. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-8853\(02\)00657-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-8853(02)00657-1)
50. Flynn E.R., Bryant H.C. A biomagnetic system for in vivo cancer imaging. *Phys. Med. Biol.* 2005. Vol.50. No.6. P.1273–1293. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/6/016>
51. Wiekhorst F., Steinhoff U., Eberbeck D., Trahms L. Magnetorelaxometry assisting biomedical applications of magnetic nanoparticles. *Pharm. Res.* 2012. Vol.29. P.1189-1202. <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0630-3>
52. Adolphi N.L., Butler K.S., Lovato D.M., Tessier T.E., Trujillo J.E., Hathaway H.J., Fegan D.L., Monson T.C., Stevens T.E., Huber D.L., Ramu J., Milne M.L., Altobelli S.A., Bryant H.C., Larson R.S., Flynn E.R. Imaging of Her2-targeted magnetic nanoparticles for breast cancer detection: comparison of SQUID-detected magnetic relaxometry and MRI. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2012. Vol.7. P.308–319. <https://doi.org/10.1002/cmml.499>



53. Johnson C., Adolphi N.L., Butler K.L., Lavato D.M., Larson R., Schwindt P., Flynn E.R. Magnetic relaxometry with an atomic magnetometer and SQUID sensors on targeted cancer cells. *J. Magn. Magn. Mater.* 2012. Vol.24. P.2613–2619. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmmm.2012.03.015>
54. Haacke E.M., Brown R.F., Thompson M., Venkatesan R. Magnetic resonance imaging: Physical principles and sequence design. *New York: J. Wiley & Sons.* 1999. 973 p.
55. Seton H.C., Bussell D.M., Hutchison J.M.S., Lurie D.J. Use of dc-SQUID receiver preamplifier in a low field MRI system. *IEEE. Trans. on Appl. Supercond.* 1995. Vol.5. No.2. P.3218–3221. <https://doi.org/10.1109/77.403276>
56. Seton H.C., Bussel D.M., Hutchison J.M.S. A tuned SQUID amplifier for MRI based on a DOIT flux locked loop. *IEEE Trans. on Appl. Supercond.* 1997. Vol.7. P.3213–3216. <https://doi.org/10.1109/77.622015>
57. Schlenga K., McDermott R., Clarke J., de Souza R.E., Wong-Foy A., Pines A. Low-field magnetic resonance imaging with a high-T<sub>c</sub> superconducting quantum interference device. *Appl. Phys. Lett.* 1999. Vol.75. P.3695–3697. <https://doi.org/10.1063/1.125432>
58. Mößle M., Myers W.R., Lee S-K., Kelso N., Hatridge M., Pines A. and Clarke J. SQUID-detected in vivo MRI at microtesla magnetic fields. *IEEE Trans. on Appl. Supercond.* 2005. Vol.15. P.757–760. <http://dx.doi.org/10.1109/TASC.2005.850043>
59. Volegov P., Matlachov A.N., Espy M.A., George J.S., Kraus R.H. Simultaneous Magnetoencephalography and SQUID Detected Nuclear MR in Microtesla Magnetic Fields. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2004. Vol.52. P.467–470. <https://doi.org/10.1002/mrm.20193>
60. Matlachov A.N., Volegov P.L., Espy M.A., Stolz R., Fritzsche L., Zakosarenko V., Meyer H-G., Kraus R.H. Instrumentation for Simultaneous Detection of Low Field NMR and Biomagnetic Signals. *IEEE Trans. on Appl. Supercond.* 2005. Vol.15. No.2. P.676-679. <https://doi.org/10.1109/TASC.2005.849997>

61. Magnelind P.E., Gomez J.J, Matlashov A.N., Owens T., Sandin J.H, Volegov P.L., Espy M.A. Co-Registration of MEG and ULF MRI using a 7 channel low-Tc SQUID system. *IEEE Trans. on Appl. Supercond.* 2011. Vol.21. No.3. P.456-460. <https://doi.org/10.1109/TASC.2010.2088353>
62. Maslennikov Yu.V., Primin M.A., Slobodchikov V.Yu., Khanin V.V., Nedayvoda I.V., Krymov V.A., Okunev A.V., Moiseenko E.A., Beljaev A.V, Rybkin V.S., Tolcheev A.V., Gapelyuk A.V. The DC-SQUID-based magnetocardiographic systems for clinical use. *Physics Procedia.* 2012. Vol.36. P.88–93. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2012.06.218>
63. Maslennikov Yu.V., Slobodchikov V.Yu., Krymov V.A., Sukhodrovsky A.D., Gulyaev Yu.V. Magnetometric Systems and Precise Magnetic Measurements for Biomedical Applications. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics.* 2020. Vol.84. No.11. P.1354–1358. <https://doi.org/10.3103/S1062873820110180>

**Для цитирования:**

Масленников Ю.В. Практика и перспективы применения сверхчувствительных магнитометров в биомедицинских исследованиях. Журнал радиоэлектроники [электронный журнал]. 2021. №5. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2021.5.4>